

PCT/JPCO/06302

14.09.00

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

JP00/6302

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1999年 9月16日

REC'D 06 NOV 2000

出 願 番 号
Application Number:

平成11年特許願第262470号

WIPO PCT

出 願 人
Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

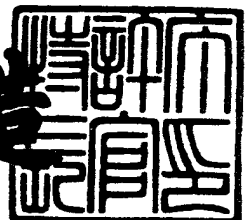
4

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月20日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3085352

【書類名】 特許願
 【整理番号】 A99193
 【提出日】 平成11年 9月16日
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【国際特許分類】 C07B 37/02
 【発明の名称】 オキサゾール誘導体の製造法

【請求項の数】 11

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市宮之川原 1 丁目 1 1 番 1 号

【氏名】 多和田 紘之

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市上土室 1 丁目 1 0 番 3 - 8 0 4 号

【氏名】 大橋 憲彦

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県西宮市若山町 6 番 1 3 - 3 0 3 号

【氏名】 池内 元樹

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100073955

【弁理士】

【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

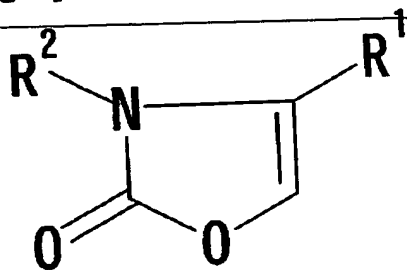
【書類名】明細書

【発明の名称】オキサゾール誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

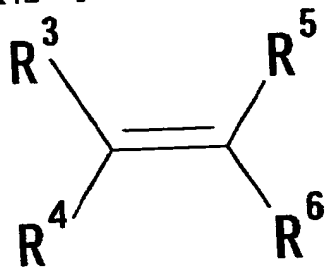
【請求項 1】式

【化 1】



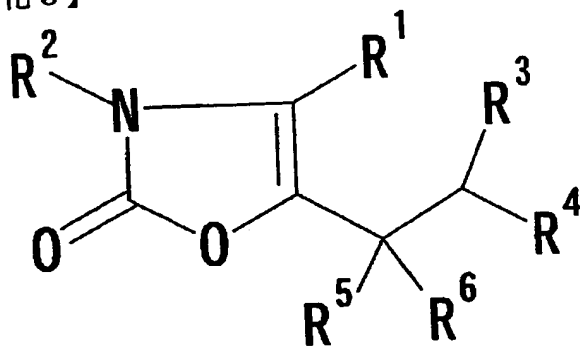
【式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す】で表される化合物またはその塩と式

【化 2】



【式中、 R^3 は電子吸引基を、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す】で表される化合物またはその塩とを酸の存在下に反応させることを特徴とする、式

【化 3】



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項2】 R^1 および R^2 がそれぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の製造法。

【請求項3】 R^1 が置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基である請求項1記載の製造法。

【請求項4】 R^1 が置換されていてもよいフェニル基である請求項1記載の製造法。

【請求項5】 R^2 が水素原子である請求項1記載の製造法。

【請求項6】 R^4 、 R^5 および R^6 がそれぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基である請求項1記載の製造法。

【請求項7】 R^4 、 R^5 および R^6 が水素原子である請求項1記載の製造法。

【請求項8】 R^3 が $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^7$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-\text{COR}^8$ (R^8 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) である請求項1記載の製造法。

【請求項9】 R^3 が $-\text{CN}$ である請求項1記載の製造法。

【請求項10】 R^3 が $-\text{COOR}^7$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す) である請求項1記載の製造法。

【請求項11】 R^3 が $-\text{COR}^8$ (R^8 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す) である請求項1記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

オキサゾールの5位に炭素-炭素結合を生成するための、工業的に有利な製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】

オキサゾールの5位に炭素基の結合した化合物の製造法は種々知られているが

、大部分はオキサゾール環を構築するまでに、必要な炭素置換基を導入する必要があり、原料に限りがあり、また、その合成にも困難をとまなう。一方、5位が無置換のオキサゾールに、直接炭素-炭素結合を生成する合成方法は、ほとんど知られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

以上のことを鑑み、オキサゾール5位への炭素置換基（炭素を介して結合する基）の簡便な導入法の開発は大きな意義を有し、5位が無置換のオキサゾールへの直接的な炭素-炭素結合生成反応を見い出すことは意義深い。

【0004】

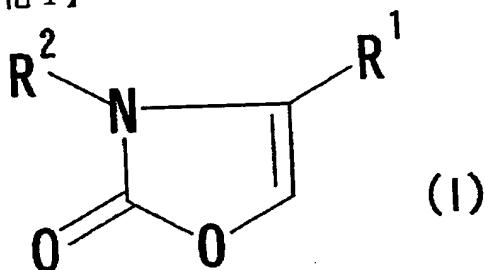
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、オキサゾール5位へ炭素置換基を導入するため、鋭意研究を重ねた結果、5位が無置換のオキサゾールとオレフィンとが酸の存在下に容易に反応して、オキサゾール5位に炭素-炭素結合を生成させることを初めて見い出し、この知見に基づいて更に研究を進め、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

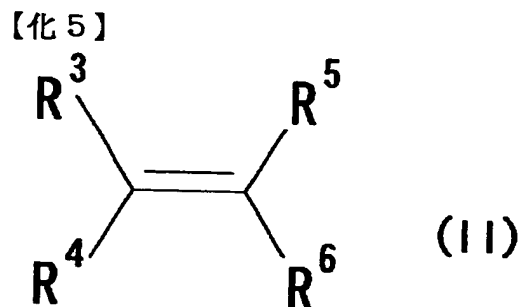
(1) 式 (I)

【化4】

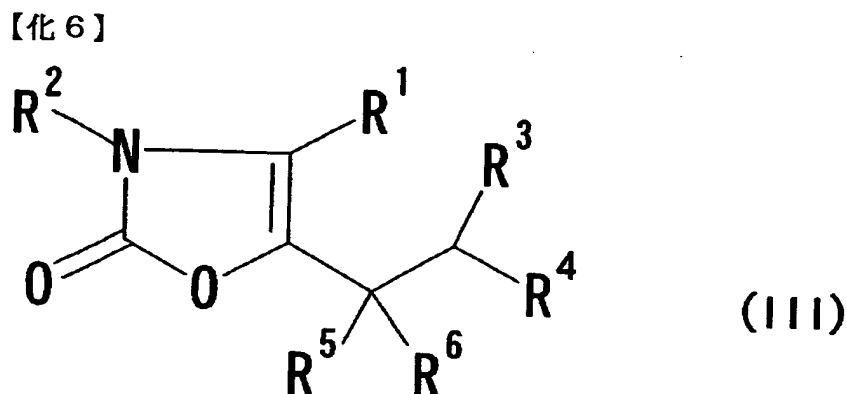


〔式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す〕で表される化合物またはその塩と式

(II)



〔式中、 R^3 は電子吸引基を、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す〕で表される化合物またはその塩とを酸の存在下に反応させることを特徴とする、式 (III)



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法；

(2) R^1 および R^2 がそれぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基である前記 (1) 記載の製造法；

(3) R^1 が置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基である前記 (1) 記載の製造法；

(4) R^1 が置換されていてもよいフェニル基である前記 (1) 記載の製造法；

(5) R^2 が水素原子である前記 (1) 記載の製造法；

(6) R^4 、 R^5 および R^6 がそれぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基である前記 (1) 記載の製造法；

(7) R^4 、 R^5 および R^6 が水素原子である前記 (1) 記載の製造法；

(8) R^3 が $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^7$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-\text{COR}^8$ (R^8 は水素原子、置換されていてもよい炭

化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) である前記 (1) 記載の製造法;

(9) R^3 が $-CN$ である前記 (1) 記載の製造法;

(10) R^3 が $-COOR^7$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す) である前記 (1) 記載の製造法;

(11) R^3 が $-COR^8$ (R^8 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す) である前記 (1) 記載の製造法; などに関する。

【0005】

上記した R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 または R^8 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール (aryl) 基、アラルキル基などが挙げられる。

【0006】

該脂肪族炭化水素基としては、炭素数 1 ~ 15 の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基 (好ましくは、アルキル基) 等が挙げられる。

アルキル基の好適な例としては、炭素数 1 ~ 10 のアルキル基 (好ましくは、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基)、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert.-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

アルケニル基の好適な例としては、炭素数 2 ~ 10 のアルケニル基、例えばビニル、アリル (allyl)、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。

アルキニル基の好適な例としては、炭素数 2～10 のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

【0007】

上記した脂肪族炭化水素基は、置換可能な位置に、同一または異なった 1～5 個（好ましくは 1～3 個）の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、(i)ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど）、(ii)C₁₋₆アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど）、(iii)ヒドロキシ基、(iv)アミノ基、(v)モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノなど）、(vi)ニトロ基、(vii)カルボキシル基、(viii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、(ix)C₁₋₆アルキルカルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、(x)ベンゾイル基、(xi)フェニル基、(xii)フェノキシ基、(xiii)ベンジルオキシ基などが挙げられる。

【0008】

該脂環式炭化水素基としては、炭素数 3～12 の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基（好ましくは、シクロアルキル基）などが挙げられる。

シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数 3～10 のシクロアルキル基（好ましくは、炭素数 3～8 のシクロアルキル基）、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ〔2.2.1〕ヘプチル、ビスシクロ〔2.2.2〕オクチル、ビスシクロ〔3.2.1〕オクチル、ビスシクロ〔3.2.2〕ノニル、ビスシクロ〔3.3.1〕ノニル、ビスシクロ〔4.2.1〕ノニル、ビスシクロ〔4.3.1〕デシルなどが挙げら

れる。

シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数 3～10 のシクロアルケニル基、例えば 2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数 4～10 のシクロアルカジエニル基、例えば 2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

【0009】

上記した脂環式炭化水素基は、置換可能な位置に、同一または異なった 1～5 個（好ましくは 1～3 個）の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、(i)ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど）、(ii) C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなど）、(iii)ヒドロキシ基、(iv)アミノ基、(v)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノなど）、(vi)ニトロ基、(vii)カルボキシ基、(viii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルなど）、(ix) C_{1-6} アルキルカルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、(x)ベンゾイル基、(xi)フェニル基、(xii)フェノキシ基、(xiii)ベンジルオキシ基などが挙げられる。

【0010】

該アリール基としては、炭素数 6～14 のアリール基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

該アラルキル基としては、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基、例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-

フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルなどが挙げられ、なかでもフェニル-C₁₋₄アルキル基などが好ましい。

【0011】

上記したアリール基およびアラルキル基は、置換可能な位置に、同一または異なった1～5個（好ましくは1～3個）の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、(i) C₁₋₃アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) カルボキシ基、(v) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、(vi) ヒドロキシ基、(vii) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど）、(viii) C₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、(ix) C₁₋₆アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど）、(x) ベンジルオキシ基、(xi) フェニル基、(xii) ベンゾイル基、(xiii) フェノキシ基、(xiv) アミノ基、(xv) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノなど）、(xvi) C₁₋₆アルキル-カルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）などが挙げられる。

【0012】

上記したR¹、R²またはR⁸で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えばピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル等）、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル等）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル等）、ピラジニル（例、2-ピラジニル等）、ピロリル（例、1-ピロリル、2-ピロリル等）、イミダゾリル（例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル等）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル等）、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル等）、オ

キサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル等）、1, 2, 4-オキサジアゾリル（例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル等）、1, 2, 4-トリアゾリル（例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル等）、1, 2, 3-トリアゾリル（例、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル等）、テトラゾリル（例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル等）、ベンズイミダゾリル（例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル等）、インドリル（例、インドール-1-イル、インドール-3-イル等）、1H-インダゾリル（例、1H-インダゾール-1-イル等）、1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジニル（例、1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-1-イル等）、1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジニル（例、1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-1-イル等）、1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジニル（例、1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-1-イル等）、1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジニル（例、1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-1-イル等）、1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピラジニル（例、1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピラジン-1-イル等）などの5ないし10員の芳香族複素環基；およびピロリジニル（例、1-ピロリジニル等）、ピペリジニル（例、1-ピペリジニル等）、モルホリニル（例、モルホリン-4-イル等）、チオモルホリニル（例、チオモルホリン-4-イル等）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル等）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン-1-イル等）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン-3-イル等）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン-3-イル、チアゾリジン-2-イル等）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン-3-イル等）、イミダゾリニル（例、イミダゾリン-1-イル、イミダゾリン-2-イル等）、オキサゾリニル（例、オキサゾリン-2-イル等）、チアゾリニル（例、チアゾリン-2-イル等）、オキサジニル（例、オキサジン-2-イル等）等の5ないし7員の非芳香族複素環基等が挙げられるが、芳香族複素環基が好ましく、なかでも、フリル、チエニル、ピリジニル、キノリル、イソキノリル等が好ましく用いられる。

【0013】

上記した複素環基は、置換可能な位置に、同一または異なった1～5個（好ましくは1～3個）の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、(i) ニトロ基、(ii) シアノ基、(iii) カルボキシ基、(iv) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど）、(vii) C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、(viii) C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど）、(ix) ベンジルオキシ基、(x) フェニル基、(xi) ベンゾイル基、(xii) フェノキシ基、(xiii) アミノ基、(xiv) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノなど）、(xv) C_{1-6} アルキルカルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）などが挙げられる。

【0014】

また、上述した「炭化水素基」および「複素環基」の置換基としてのベンジルオキシ基、ベンゾイル基、フェニル基およびフェノキシ基は、置換可能な位置に、同一または異なった1～5個（好ましくは1～3個）の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、(i) C_{1-3} アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) ヒドロキシ基、(v) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど）、(vi) C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど）、(vii) C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、(viii) ベンジルオキシ基、(ix) アミノ基、(x) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチ

ルアミノ、メチルエチルアミノなど) などが挙げられる。

【0015】

上記した R^3 で示される電子吸引基としては、例えば、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^7$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、 $-\text{COR}^8$ (R^8 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複

素環基を示す) などの他に、アミド化されていてもよいカルボキシル基、ニトロ基、 $-(\text{SO}_m)\text{R}^{15}$ (式中、 m は1または2を示し、 R^{15} は置換されていてもよい炭化水素基を示す) で表される基、 $-\text{PR}^{11}\text{R}^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示す) で表される基、 $-(\text{PO})(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$ (式中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) で表される基などが挙げられるが、なかでも、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^7$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、 $-\text{COR}^8$ (R^8 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) などが好ましい。

前記の「電子吸引基」としての「アミド化されたカルボキシル基」としては、 $-(\text{CO})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ (式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^{16} および R^{17} は互いに結合して隣接する窒素原子とともに5~7員 (好ましくは5~6員) の環状アミノ (例、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンなど) を形成していてもよい) で表される基などが挙げられる。

前記した R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} または R^{17} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前述の R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられる。

前記の「電子吸引基」としての式 $-\text{PR}^{11}\text{R}^{12}$ または $-(\text{PO})(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$ で表される基において、 R^{11} および R^{12} あるいは R^{13} および R^{14} は互いに結合して、例えば、低級 (C_{2-6}) アルキレン (例、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなど)、低級 (C_{2-6}) アルケニレン (例、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ など) など、好ましくは低級 (C_{1-6}) アルキレン、さらに好ましくは低級 (C_{2-4}) ア

ルキレンを形成していてもよく、これらの2価の基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシなどが挙げられる。

上記式中、 R^1 および R^2 としては、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基などが好ましく、なかでも、 R^1 としては、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基が好ましく、とりわけ、 R^1 としては置換されていてもよいフェニル基が好ましい。また、 R^2 としては水素原子が好ましい。

上記式中、 R^4 、 R^5 および R^6 としては、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基などが好ましく、なかでも、水素原子が好ましい。

上記式中、 R^3 としては、 $-CN$ 、 $-COOR^7$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す) または $-COR^8$ (R^8 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示す) が好ましく、なかでも、 $-COOR^7$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す) が好ましい。

【0016】

本発明では、前記式 (I) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I) と称することがある〕と前記式 (II) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (II) と称することがある〕とを酸触媒の存在下に反応させて、前記式 (II I) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (III) と称することがある〕を製造する。

本反応に用いられる酸としては、鉱酸類 (例、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等)、ルイス酸類 (例、塩化アルミニウム、塩化スズ、塩化鉄、塩化チタニウム、ボロントリフルオリド、ボロントリクロリド等)、強酸性樹脂 (例、Dowex 50、Amberlite IR120、BioRad AG1等)、ポリリン酸、ポリリン酸エステル等が用いられる。

本反応は通常溶媒中で行われ、例えば、ハロゲン化炭化水素類 (例、ジクロロ

メタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチル等)が用

いられるが、場合によっては使用する酸を溶媒として用いても良い。

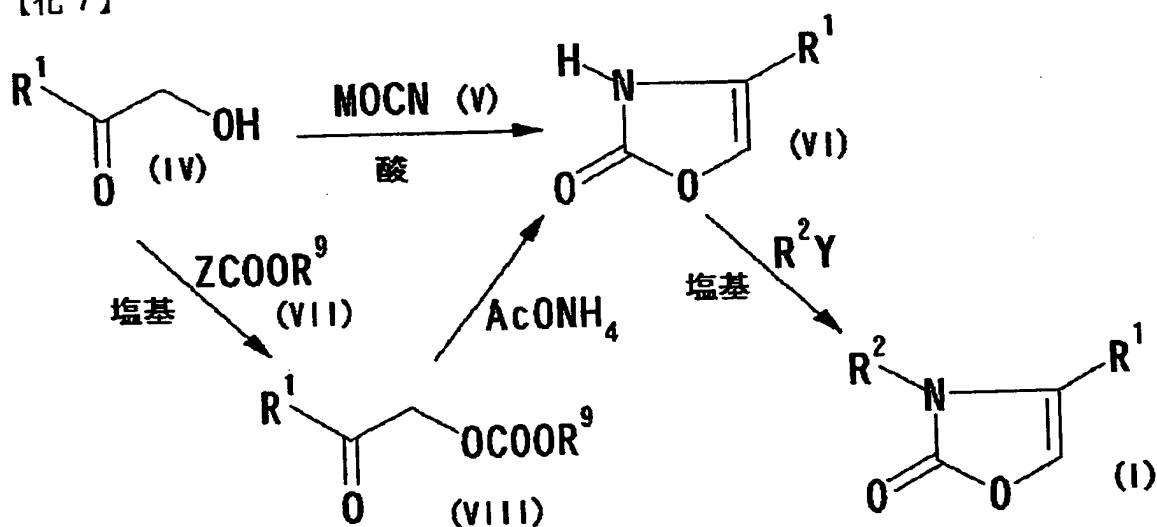
化合物(II)の使用量は、化合物(I)に対して1~20当量、好ましくは1~5当量である。また、酸の使用量は化合物(I)に対して0.1~30当量、好ましくは、0.5~10当量である。反応温度は、-30℃~150℃、好ましくは、-10℃~100℃である。反応時間は0.5時間~24時間、好ましくは、1~10時間である。

かくして得られる化合物(III)は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、溶媒抽出、結晶化等により容易に単離することができ、再結晶することでさらに高純度の化合物が得られる。

【0017】

本発明の製造法において、原料として用いられる化合物(I)またはその塩は、以下に示す方法によって製造することができる。

【化7】



[式中、Mはナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属を、Zはハロゲン原子(例、塩素、臭素等)を、Yはハロゲン原子(例、塩素、臭素等)または-O

SO_2R^{10} (R^{10} はアルキル基またはアリール基を示す)を、Acはアセチル基を、 R^9 はアルキル基、アラルキル基、アリール基を示す。他の記号は前記と同意義]を表す。

上記式中、 R^9 および R^{10} で示される「アルキル基」としては、前記 R^1 で示される「アルキル基(好ましくは、炭素数1~6のアルキル基)」と同様なものが挙げられる。

上記式中、 R^9 で示される「アラルキル基」としては、前記 R^1 で示される「アラルキル基(好ましくは、 C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキル基)」と同様なものが挙げられる。

上記式中、 R^9 および R^{10} で示される「アリール基」としては、前記 R^1 で示される「アリール基(好ましくは、炭素数6~14のアリール基)」と同様なものが挙げられる。

【0018】

まず、化合物(IV)と化合物(V)とを酸の存在下に反応させ、化合物(VI)を製造する。反応は通常溶媒中で行われる。例えば、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、メトキシエタノール等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチル等)などが用いられる。

酸としては、有機酸類(例、酢酸、プロピオン酸、酪酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等)、鉱酸類(例、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等)等が用いられる。

化合物(V)の使用量は、化合物(IV)に対して、1~10当量、好ましくは1~5当量である。また、酸の使用量は、化合物(V)に対して、1~30当量、好ましくは、1~10当量である。

反応温度は通常 -10°C ～ 120°C 、好ましくは、 -5°C ～ 90°C である。また、反応時間は通常0.5時間～72時間、好ましくは、1～36時間である。

【0019】

化合物(VI)は化合物(IV)と化合物(VII)とを塩基の存在下に反応させて、化合物(VIII)を製造し、さらに化合物(VIII)を酢酸アンモニウムと反応させても製造することができる。

化合物(IV)と化合物(VII)との反応は通常溶媒中、塩基の存在下に行われる。本溶媒としては反応を阻害しない限りいかなる溶媒でもよく例えば、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチル等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。塩基としては3級アミン類(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルフォリン等)、芳香族アミン類(例、ピリジン、ピコリン、キノリン等)、炭酸アルカリ塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等)、アルカリ金属塩(例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等)などが用いられる。

化合物(VII)及び塩基の使用量は、化合物(IV)に対して、それぞれ1～5当量、好ましくは1～3当量である。反応温度は通常 -30°C ～ 100°C 、好ましくは、 -15°C ～ 60°C である。また、反応時間は通常15分間～24時間、好ましくは、0.5～12時間である。

【0020】

ついで化合物(VIII)を酢酸アンモニウムと反応させて化合物(IV)を製造する。本反応も溶媒中で行われ、反応を阻害しない限りいかなる溶媒でもよく、例えば、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等)、芳香族炭化水素類(

例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン等)、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、エステル類(酢酸メチル、酢酸エチル等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる他、弱酸を溶媒として用いてもよく、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等が用いられる。またこれら弱酸と上述の溶媒との混合溶媒を反応に用いてもよい。

酢酸アンモニウムの使用量は、化合物(VIII)に対して、1~20当量、好ましくは1~10当量である。反応温度は通常-10℃~150℃、好ましくは、0℃~120℃である。また、反応時間は通常15分間~24時間、好ましくは、0.5~12時間である。

【0021】

こうして得られた化合物(VI)は、本発明の原料に用いられる他、塩基の存在下、N-アルキル化して化合物(I)を製造するための原料として用いることもできる。本反応条件は、化合物(VIII)を製造した時の製造条件、またはそれに準ずる方法が当てはめられる。

【0022】

また、化合物(I)、化合物(II)、化合物(III)および化合物(I)を製造する工程で用いられる各原料化合物が、上記の如く例示した置換基の種類に応じて塩基性化合物となる場合は、酸との塩を形成していてもよい。かかる酸としては、反応に支障を来さないものであれば、何れの酸であってもよく、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸、スルファミン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸などが挙げられる。また、得られる化合物が塩である場合は常法に従って遊離塩基へ変換してもよい。

一方、化合物(I)、化合物(II)、化合物(III)および化合物(I)を製造する工程で用いられる各原料化合物が、上記の如く例示した置換基の種類に応じ

て酸性化合物となる場合は、塩基との塩を形成していてもよい。かかる塩基との塩としては、反応に支障を来さないものであれば、何れの塩基との塩であってもよく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。また、得られる化合物が塩である場合は常法に従って遊離酸へ変換してもよい。

【0023】

本発明の製造法により得られる化合物(III)は、例えば、特開平9-323983などに記載された糖尿病治療薬などの医薬品の合成中間体として有用であり、例えば、化合物(III)を原料として用い、特開平9-323983に記載の方法またはこれに準じた方法に従って、特開平9-323983に記載のオキサゾール誘導体を製造することができる。

【0024】

【発明の効果】

本発明の製造法によれば、5位が無置換のオキサゾールに直接的な炭素-炭素結合を生成することが可能であり、本発明は、オキサゾールの5位に炭素-炭素結合を生成するための、安価かつ簡便で、工業的に有利な製造法を提供する。また、本発明の製造法によれば、オキサゾール環を構築する前に、炭素置換基を導入する必要がないので、原料に制限されることなく、種々の5-置換オキサゾール誘導体を合成することが可能である。

【0025】

【発明の実施の形態】

以下に実施例および参考例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれ

によって限定されるものではない。

【0026】

【実施例】

実施例 1

2-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル)プロピオン酸メチル

4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン (794.3 g) のアセトニトリル (2383 mL) 溶液に氷冷下、10℃以下で濃硫酸 (1195 g) を滴下した。ついでアクリル酸メチル (731 mL) を10℃以下で加えて、氷浴をはずして室温で3時間攪拌した。氷冷下20℃以下で、水 (7.94 L) を加え、析出した結晶をろ取し、1%重曹水、水、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、2-(4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル)プロピオン酸メチルを得た (1017.8 g, 89%)。メタノールから再結晶して無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{13}H_{12}ClNO_4$ として

計算値: C, 55.43; H, 4.29; N, 4.97

実測値: C, 55.23; H, 3.99; N, 5.08

NMR($CDCl_3$): 2.70(2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.98(2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.65(3H, s), 7.42(5H, s), 10.37(1H, s)

実施例 2

4-(4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル)-4-フェニル-2-ブタノン

4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン (1.61 g)、ベンザルアセトン (1.46 g) のアセトニトリル (20 mL) 溶液にメタンスルホン酸 (0.96 g) を滴下した。室温で30分攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗乾燥 ($MgSO_4$) 後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) で溶出した。溶媒を留去し、イソプロピルエーテルから結晶化し、4-(4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン-5-イル)-4-フェニル-2-ブタノンを得た (2.6

5 g、86.3%)。エタノールから再結晶して無色結晶を得た。

元素分析値 $C_{19}H_{17}NO_3$ として

計算値: C, 74.25; H, 5.58; N, 4.56

実測値: C, 74.28; H, 5.72; N, 4.52

NMR($CDCl_3$): 2.16(3H, s), 3.02(1H, dd, J=17.7 and 6.0Hz), 3.34(1H, dd, J

=17.7 and 8.4Hz), 4.67(1H, dd, J=8.4 and 6.0Hz), 7.21-7.50(10H, m), 10.1

0(1H, s)

【0027】

参考例 1

4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン

4-クロロ-2'-ヒドロキシアセトフェノン (3.41 g)、シアン酸カリ (3.25 g)、イソプロピルアルコール (15 mL) の混合物に 50℃で、酢酸 (2.88 g) を滴下した。50℃で5時間攪拌した後、水 (34 mL) を加え析出した結晶をろ取し、水ついでイソプロピルエーテルで洗浄して、4-(4-クロロフェニル)-2-オクソ-4-オキサゾリン (3.33 g, 85.1%) を得た。

NMR($DMSO-d_6$): 7.50(2H, d, J=8.6Hz), 7.58(2H, d, J=8.6Hz), 7.73(1H, s), 1.39(1H, bs)

参考例 2

4-フェニル-2-オクソ-4-オキサゾリン

参考例 1 と同様にして表題化合物を得た。収率 64.1%

NMR($CDCl_3$): 7.13(1H, s), 7.26-7.44(5H, m)

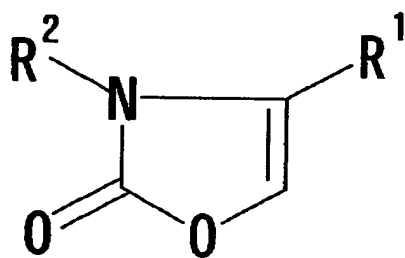
【書類名】要約書

【要約】

【課題】オキサゾールの5位に炭素-炭素結合を生成するための、安価かつ簡便で、工業的に有利な製造法を提供する。

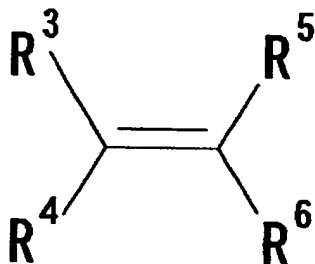
【解決手段】式

【化1】



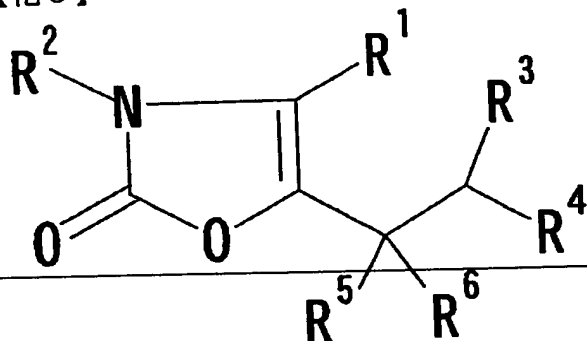
【式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す】で表される化合物またはその塩と式

【化2】



【式中、 R^3 は $-CN$ 、 $-COOR^7$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-COR^8$ (R^8 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す】で表される化合物またはその塩とを酸の存在下に反応させることを特徴とする、式

【化 3】



[式中の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩の製造法。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日	1992年 1月22日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名	武田薬品工業株式会社

